

vuje riziko symptomatickej intracerebrálnej hemorágie, na druhej strane však neskorý začiatok zvyšuje riziko rekurencie iCMP. V odporúčaní publikovaných Európskou asociáciou pre srdcový rytmus (European Heart Rhythm Association, EHRA) v roku 2013 sa uvádza pravidlo 1-3-6-12. Toto pravidlo určuje deň začiatku antikoagulačnej liečby u pacientov s akútnou iCMP v závislosti od jej závažnosti. U pacientov s TIA sa odporúča začať s liečbou po prvom dni, u pacientov s ľahkou iCMP po 3 dňoch, so stredne ťažkou iCMP po 6 dňoch a u pacientov s veľkými ischemickými léziami najskôr po 12 dňoch (Heidbuchel et al., 2013). Nové odporúčania z roku 2017 definovali pravidlo začiatku antikoagulačnej liečby jasnejšie (Tab. 1) (Heidbuchel et al., 2017).

Podľa amerických odporúčaní AHA/ASA (American Heart Association/American Stroke Association) z roku 2021 by sa u pacientov s fibriláciou predsiení a nízkym rizikom hemoragickej konverzie ischemického ložiska malo začať s antikoagulačnou liečbou 2. až 14. deň od vzniku iCMP. U pacientov s vysokým rizikom hemoragickej konverzie ischemického ložiska sa odporúča s perorálnou antikoagulačnou liečbou počkať 14 dní od vzniku iCMP (Kleindorfer et al., 2021).

Výsledky randomizovanej štúdie ELAN (Early versus Later Anticoagulation for Stroke with Atrial Fibrillation), v ktorej bol porovnávaný efekt skorého a oneskoreného nastavenia na antikoagulačnú liečbu priamymi orálnymi

Tab. 1. Pravidlo 1-3-6-12 dní – začiatok podávania antikoagulačnej liečby po akútnej ischemickej cievnej mozgovej príhode (upravené podľa Heidbuchel et al., 2017)

Deň začiatku liečby po vzniku príhody	Ischemická cievna mozgová príhoda
1. deň	TIA
3. deň	ľahká iCMP ■ NIHSS < 8 b
6. deň	stredne ťažká iCMP ■ NIHSS 8–16 b ■ vylúčiť hemoragickú transformáciu ložiska zobrazením mozgu (CT/MR) na 6. deň od vzniku
12. deň	ťažká iCMP ■ NIHSS > 16 b ■ vylúčiť hemoragickú transformáciu ložiska zobrazením mozgu (CT/MR) na 6. deň od vzniku

iCMP – ischemická cievna mozgová príhoda; NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale; TIA – tranzitórny ischemický atak

antikoagulantami (direct oral anticoagulants, DOAK) u pacientov s iCMP, boli publikované v roku 2023. Štúdia nepreukázala vyššie riziko symptomatického intracerebrálneho krvácania v skupine skorej antikoagulačnej liečby v porovnaní s neskorším začiatkom liečby. Rekurencia iCMP, i keď nesignifikantne, bola však ľahko vyššia v skupine nastavenej na liečbu neskôr, čo poukazuje na možný benefit včasného začatia antikoagulačnej liečby (Fischer et al., 2023). Podobné sú aj výsledky štúdie TIMING (Timing of Oral Anticoagulant Therapy in Acute Ischemic Stroke with Atrial Fibrillation), kde porovnávali efekt začatia antikoagulačnej liečby DOAK do 4 dní od vzniku s oneskoreným nastavením na liečbu (5–10 dní od vzniku) (Oldgren et al., 2022).

Premostujúca liečba

Jedným z možných postupov pri nastavení antikoagulačnej liečby u pacientov s ischemickou CMP a fibriláciou predsiení je tzv. bridging therapy (premostujúca terapia). Tento prístup spočíva v podávaní nízkomolekulového heparínu (low-molecular-weight heparin, LMWH) pred začiatkom liečby warfarínom alebo DOAK. Multicentrická observačná štúdia ESTREM, ktorej výsledky boli publikované v roku 2023, porovnávala efekt premostujúcej a nepremostujúcej liečby u pacientov s mechanickou náhradou chlopne užívajúcich warfarín, u ktorých došlo k vzniku iCMP. Výsledky preukázali, že u pacientov na premostujúcej liečbe boli signifikantne vyššie zastúpené extrakraniálne hemoragické komplikácie (túto skutočnosť autori nedokázali vysvetliť) a hranične vyššie riziko ischemických komplikácií. Štúdia má však mnoho limitácií. Hlavnou je, že štúdia nebola randomizovaná, čo znamená, že zdravotníci sami rozhodovali o terapeutickom postupe. V skupine s pre-

mostujúcou liečbou bolo signifikantne vyššie zastúpenie ťažkých iCMP (vyššie NIHSS, veľké ischemické lézie mozgu). Z toho vyplýva, že pri rizikových pacientoch zdravotníci preferovali nízkomolekulový heparín pred pokračovaním v liečbe warfarínom (Paciaroni et al., 2023). Podľa analýzy pacientov zaradených do štúdie RAF (Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation) a RAF-NOAC (Early Recurrence and Major Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation Treated With Non-Vitamin-K Oral Anticoagulants) majú pacienti na premostujúcej liečbe nízkomolekulovým heparínom vyššie riziko skorej recidívy ischemickej cievnej príhody aj hemoragických komplikácií (Altavilla et al., 2019). Opäť ide o zhodnotenie pacientov nastavených na ľubovoľnú liečbu zdravotníkmi. V roku 2023 bola publikovaná štúdia porovnávajúca efekt skorej liečby heparínomi (LMWH/nefrakcionovaný heparín podaný do 72 hodín) s nastavením na liečbu DOAK (4–14 dní od vzniku) u pacientov s ischemickou CMP po absolvovaní akútneho endovaskulárneho výkonu v prednej cirkulácii. V skupine pacientov liečených heparínom do 72 hodín bol zaznamenaný významne lepší funkčný stav po 90 dňoch, hodnotený ako mRS (modified Rankin Scale) ≤ 2 body (58,2 % vs. 45,7 %) a nižšia mortalita (5 % vs. 17,2 %), bez zvýšeného rizika symptomatického intracerebrálneho krvácania či zvýšeného rizika rekurencie ischemickej CMP (Xu et al., 2023). Randomizovaná kontrolovaná štúdia, ktorá sa zaoberá touto problematikou, však neexistuje. Podľa veľkých metaanalýz porovnávajúcich efekt liečby a riziko hemoragických komplikácií u pacientov liečených LMWH a DOAK s nádorovým ochorením a trombembolizmom je liečba DOAK efektívnejšia, avšak je prítomné

Tab. 2. Absorpcia a metabolizmus priamych perorálnych antikoagulantov (upravené podľa Steffel et al., 2021)

Parametre	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Biologická dostupnosť	3–7 %	50 %	62 %	100 % s jedlom
Klírens ne-renálny/renálny	20 %/80 %	73 %/27 %	50 %/50 %	65 %/35 %
Väzba na plazmatické bielkoviny	35 %	87 %	55 %	95 %
Dialyzovateľnosť	50–60 %	14 %	NA	NA
Absorpcia s jedlom	bez efektu	bez efektu	+ 6–22 %	+ 39 % viac
Absorpcia s antagonistami H2 receptorov/PPI	12 % až 30 % (nie klinicky relevantné)	bez efektu	bez efektu	bez efektu

NA – nie sú k dispozícii dáta; PPI – inhibitory protónovej pumpy